

中图分类号: R932; R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)09-0130-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.09.028



血府逐瘀口服液治疗狼疮性肾炎的临床疗效及对免疫学指标的影响*

徐娜¹, 韩梅¹, 封锦慧¹, 孙垚¹, 任占芬², 贾军利¹

(1. 河北北方学院附属第二医院, 河北 张家口 075100; 2. 河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075100)

摘要:目的 探讨血府逐瘀口服液治疗狼疮性肾炎的临床疗效, 以及对患者免疫学指标的影响。方法 选取河北北方学院附属第二医院2021年10月至2022年10月收治的狼疮性肾炎患者60例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各30例。两组患者均予常规药物治疗, 观察组患者加用血府逐瘀口服液, 两组患者均治疗3个月。结果 治疗后, 观察组患者的系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分、白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、24 h尿蛋白定量、尿红细胞计数、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)水平及CD₈⁺T细胞、滤泡辅助性T细胞(Tfh)百分率均显著低于对照组($P < 0.05$), 补体C3、白蛋白(Alb)、胸腺肽β₄、活性E玫瑰花结形成细胞百分数、淋巴细胞计数、CD₄⁺T细胞、CD₄⁺/CD₈⁺均显著高于对照组($P < 0.05$); 两组患者的抗双链DNA抗体阳性发生率均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 但组间无显著差异。观察组患者的感染发生率显著低于对照组(3.33%比26.67%, $P < 0.05$), 总有效率显著高于对照组(86.67%比63.33%, $P < 0.05$), 不良反应发生率与对照组相当(6.67%比13.33%, $P > 0.05$)。Pearson相关性分析结果显示, 胸腺肽β₄水平与SLEDAI评分、WBC、ESR、CRP、24 h尿蛋白定量、尿红细胞计数、SCr、BUN、IgA、IgG、CD₈⁺T细胞、Tfh细胞百分率均呈负相关($r = -0.729, -0.418, -0.674, -0.785, -0.651, -0.512, -0.684, -0.676, -0.499, -0.513, -0.624, -0.631, P < 0.05$), 与补体C3、Alb、活性E玫瑰花结形成细胞百分数、淋巴细胞计数、CD₄⁺T细胞、CD₄⁺/CD₈⁺均呈正相关($r = 0.475, 0.452, 0.619, 0.626, 0.633, 0.645, P < 0.05$)。结论 血府逐瘀口服液治疗狼疮性肾炎的临床疗效良好, 可提升患者机体的免疫水平, 改善肾功能, 减少感染的发生, 促进病情恢复, 其作用机制可能与血府逐瘀口服液能促进胸腺肽β₄的合成相关。

关键词: 血府逐瘀口服液; 胸腺肽; 狼疮性肾炎; 免疫水平; 肾功能

Clinical Efficacy of Xuefuzhuyu Oral Liquid in the Treatment of Lupus Nephritis and Its Effect on Immunological Indexes

XU Na¹, HAN Mei¹, FENG Jinhui¹, SUN Yao¹, REN Zhanfen², JIA Junli¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075100; 2. The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075100)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xuefuzhuyu Oral Liquid in the treatment of lupus nephritis, and its effect on immunological indicators. **Methods** Sixty patients with lupus nephritis admitted to the Second Affiliated Hospital of Hebei North University from October 2021 to October 2022 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 30 cases in each group. The patients in the two groups were given conventional medication treatment, on this basis, the patients in the observation group were additionally treated with Xuefuzhuyu Oral Liquid. Both groups were treated for three months. **Results** After treatment, the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score, the levels of white blood cell count (WBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), 24 h urine protein quantification, urine red blood cell count, blood creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), and the CD₈⁺T cells and the percentage of T follicular helper cells (Tfh) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of complement C3, albumin (Alb), and thymosin β₄, the percentage of active E rosette-forming cells, lymphocyte count, CD₄⁺T cell and CD₄⁺/CD₈⁺ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of anti-double stranded DNA antibody positivity in the two groups was significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the two groups. The incidence of infection in the observation group was significantly lower than that in the control group (3.33% vs. 26.67%, $P < 0.05$), and the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (86.67% vs. 63.33%, $P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (6.67% vs. 13.33%, $P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that thymosin β₄ level was negatively correlated with SLEDAI score, WBC, ESR, CRP, 24 h urine protein quantification, urine red blood cell count, SCr,

*基金项目: 河北省张家口市重点研发计划项目[2121133D]。

第一作者: 徐娜, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)doixdff87428@163.com。

BUN, IgA, IgG, CD₈⁺ T cells, and percentage of Tfh cells ($r = -0.729, -0.418, -0.674, -0.785, -0.651, -0.512, -0.684, -0.676, -0.499, -0.513, -0.624, -0.631, P < 0.05$), while it was positively correlated with complement C3, Alb, percentage of active E rosette-forming cells, lymphocyte count, CD₄⁺ T cell, and CD₄⁺/CD₈⁺ ($r = 0.475, 0.452, 0.619, 0.626, 0.633, 0.645, P < 0.05$). **Conclusion** Xuefuzhuyu Oral Liquid in the treatment of patients with lupus nephritis has significant clinical efficacy, it can enhance the patient's immune level, improve renal function, reduce the incidence of infection, and promote disease recovery, and its mechanism may be related to Xuefuzhuyu Oral Liquid promoting the synthesis of thymosin β 4.

Key words: Xuefuzhuyu Oral Liquid; thymosin; lupus nephritis; immune level; renal function

系统性红斑狼疮(SLE)多发于青年女性,可引起多系统、多器官损害,当累及肾脏时会引发狼疮性肾炎。临床治疗中常采用皮质类固醇激素联合细胞毒免疫抑制剂治疗,但会增加感染风险^[1],狼疮性肾炎患者的感染发生率为33%~60%^[2],而感染可显著增加狼疮性肾炎患者的死亡风险。胸腺肽具有诱导人体免疫细胞分化成熟,促进免疫细胞生成的作用,可降低感染发生率,但昂贵的价格导致长期使用受限。血府逐瘀口服液为中成药制剂,具有增加血管数量、促进内皮祖细胞分化和血管生成的作用^[3]。贺忠宁等^[4]的研究显示,血府逐瘀口服液可促进胸腺肽 β 4的合成,调节免疫系统平衡。本研究中探讨了血府逐瘀口服液治疗狼疮性肾炎的临床疗效,以及对患者免疫学指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》中狼疮性肾炎的相关诊断标准^[5],且经肾活组织检查确诊;病理类型为Ⅲ-V型;处于疾病活动期,SLE疾病活动指数(SLEDAI)^[6]评分大于5分,血肌酐(SCr) > 133 μ mol/L,24 h尿蛋白定量 > 2 g;中医辨证分型为血瘀证^[7];年龄不低于16岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为202112A4),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:凝血功能障碍;自身免疫性疾病;伴心、脑、肝等功能异常;妊娠期或哺乳期;对药物成分过敏;肾脏替代治疗史;恶性肿瘤;急性肾功能损伤,或存在感染;精神疾病;入组前有严重造血系统疾病;不能全程参加研究。

病例选择与分组:参照样本量计算公式即 $N = \pi_0$

$(1 - \pi_0)[(\mu_\alpha + \mu_\beta) / \delta]^2$ (其中, $\mu_\alpha = 1.96, \mu_\beta = 1.282, \pi_0$ 为常规治疗有效率0.66^[8], π_1 为试验预期有效率0.88, $\delta = \pi_1 - \pi_0$)计算得样本量约为49例,考虑脱落率(10%)与不依从率(10%),则至少需纳入样本量59例。选取河北北方学院附属第二医院2021年10月至2022年10月收治的狼疮性肾炎患者60例,开展前瞻性研究,按随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予常规治疗,口服醋酸泼尼松片(国药集团容生制药有限公司,国药准字H41020636,规格为每片5 mg),起始剂量为0.8~1.0 mg/(kg·d),根据患者病情严重程度选择合适的初始剂量,且随病情好转逐渐减量,使用6~8周后减量,每2~3周减量5 mg,当减至20 mg/d时,每2~3周减量2.5 mg,减至10~15 mg时,维持治疗;同时,静脉滴注注射用环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,国药准字H32024654,规格为每瓶0.2 g),按体表面积计算给药剂量为每次0.5~1.0 g/m²,1 h内滴完,开始为每月1次,连续治疗3个月后,调整为每3个月1次,共6次,至少治疗12个月,用药期间防止呕吐,定期检查血常规和肝功能,若白细胞计数(WBC) $\leq 3 \times 10^9$ /L或血小板计数(PLT) < 90 $\times 10^9$ /L,适当减量,同时皮下注射注射用重组人白细胞介素11(IL-11,北京双鹭药业股份有限公司,国药准字S20030014,规格为每瓶0.75 mg)50 μ g/kg,每日1次。在此基础上,观察组患者口服血府逐瘀口服液(山东宏济堂制药集团股份有限公司,国药准字Z20050033,规格为每支10 mL),每日3次,每次20 mL。两组患者均治疗3个月。

表1 两组患者一般资料比较($n = 30$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 30$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	病情程度[例(%)]			病理类型[例(%)]		
				轻度	中度	重度	Ⅲ型	Ⅳ型	V型
观察组	3/27	32.56 \pm 6.24	5.25 \pm 2.35	7(23.33)	15(50.00)	8(26.67)	8(26.67)	16(53.33)	6(20.00)
对照组	4/26	33.21 \pm 6.12	5.38 \pm 2.56	6(20.00)	17(56.67)	7(23.33)	7(23.33)	18(60.00)	5(16.67)
$\chi^2/t/Z$ 值	0.162	0.407	0.205		0.008			0.275	
P值	0.688	0.685	0.838		0.993			0.871	

1.3 观察指标与疗效判定标准

1.3.1 主要疗效指标

炎症因子:采用PE-6800型全自动血液细胞分析仪(深圳市康普电子有限公司)检测WBC;采用ESR-30型全自动动态血沉仪(上海迅达医疗仪器有限公司)检测红细胞沉降率(ESR);采用速率散射比浊法和超敏C反应蛋白检测试剂盒(深圳市锦瑞电子有限公司,批号为20132400270)检测C反应蛋白(CRP)。

免疫功能指标:采用免疫透射比浊法测定补体C3、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)水平;采用间接免疫荧光金标法(北京海瑞祥天生物科技有限公司,批号为20122400891)检测抗双链DNA抗体阳性。

肾功能指标:采用CXZ1-FS1型显微镜(日本Olympus株式会社)在高倍视野下对尿红细胞进行计数;采用BS-280型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测SCr及24h尿蛋白定量;采用尿素氮含量检测试剂盒(潍坊市康华生物技术有限公司,批号为20062400040)检测血尿素氮(BUN)。

其他:采用溴甲酚绿染料结合法测定血清白蛋白(Alb)水平。SLEDAI评分包括癫痫发作、精神症状、器质性脑病、狼疮性头痛、关节炎、血尿、蛋白尿等,≤4分为基本无活动,5~9分为轻度活动,10~14分为中度活动,≥15分为重度活动^[6]。统计两组患者感染发生情况。

1.3.2 次要疗效指标

疗效判定^[9]:SLEDAI评分不超过4分,尿常规正常,24h尿蛋白定量<0.2g,肾功能和血液相关指标恢复正常,为完全缓解;SLEDAI评分为5~9分,24h尿蛋白较治疗前降低50%及以上,肾功能和血液相关指标接近正常,为部分缓解;SLEDAI评分较治疗前下降,24h尿蛋白定量较治疗前降低25%~<50%,肾功能与Alb水平较治疗前有所改善,为有效;临床症状、体征及实验室检查结果均未改善或上升,为无效。总有效=完全缓解+部分缓解+有效。

安全性:观察两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括胃肠道反应、血糖升高及肝功能损害。

1.3.3 探索性指标

治疗前后,采用人胸腺肽β4酶联免疫试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司,批号为M03013)检测胸腺肽β4的表达水平;采用E玫瑰花结实验检测活性E玫瑰花结形成细胞百分数;采用全自动五分类血液细胞分析仪检测淋巴细胞计数;采用Attune NxT型流式细胞仪(赛默飞世尔科技中国有限公司)检测CD₄⁺T细胞、CD₈⁺T细胞、滤泡辅助性T细胞(Tfh)所占百分比,计算CD₄⁺/CD₈⁺。分析胸腺肽β4水平与SLEDAI评分、WBC、ESR、CRP、补体C3、抗双链DNA抗体、Alb、24h尿蛋白定量、

尿红细胞计数、SCr、BUN、IgA、IgG、活性E玫瑰花结形成细胞百分数及淋巴细胞计数、T细胞亚群、Tfh细胞百分率的相关性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行*t*检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;疗效评价采用Ridit分析;采用Pearson相关系数分析相关性。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表8。Pearson相关性分析结果显示,胸腺肽β4水平与SLEDAI评分、WBC、ESR、CRP、24h尿蛋白定量、尿红细胞计数、SCr、BUN、IgA、IgG、CD₈⁺T细胞、Tfh细胞百分率均呈负相关(*r* = -0.729, -0.418, -0.674, -0.785, -0.651, -0.512, -0.684, -0.676, -0.499, -0.513, -0.624, -0.631, *P*<0.05),而与补体C3、Alb、活性E玫瑰花结形成细胞百分数、淋巴细胞计数、CD₄⁺T细胞、CD₄⁺/CD₈⁺均呈正相关(*r* = 0.475, 0.452, 0.619, 0.626, 0.633, 0.645, *P*<0.05)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), *n* = 30]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), *n* = 30]

组别	完全缓解	部分缓解	有效	无效	总有效
对照组	8(26.67)	6(20.00)	5(16.67)	11(36.67)	19(63.33)
观察组	10(33.33)	8(26.67)	8(26.67)	4(13.33)	26(86.67)
Ridit <i>U</i> / χ^2 值		7.158			5.455
<i>P</i> 值		0.008			0.020

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), *n* = 30]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), *n* = 30]

组别	胃肠道反应	血糖升高	肝功能损害	合计
对照组	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)
观察组	1(3.33)	1(3.33)	0(0)	2(6.67)
χ^2 值				0.185
<i>P</i> 值				0.667

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, *n* = 30)

Tab. 4 Comparison of inflammatory indexes levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, *n* = 30)

组别	WBC($\times 10^9/L$)		ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	13.25±2.56	10.89±1.32'	50.26±12.25	28.32±5.98'	6.22±1.11	5.21±1.08'
观察组	13.54±2.78	9.56±1.25'	50.12±12.35	20.25±5.26'	6.21±1.23	4.12±0.89'
<i>t</i> 值	0.420	4.007	0.044	5.550	0.033	4.266
<i>P</i> 值	0.676	0.000	0.965	0.000	0.974	0.000

注:与本组治疗前比较,**P*<0.05。表5至表8同。

Note: Compared with those before treatment, **P*<0.05 (for Tab. 4 - 8).

表5 两组患者免疫功能指标比较(n=30)

Tab. 5 Comparison of immune function indexes between the two groups (n = 30)

组别	补体 C3($\bar{X} \pm s, g/L$)		IgA($\bar{X} \pm s, g/L$)		IgG($\bar{X} \pm s, g/L$)		抗双链DNA 抗体阳性[例(%)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.35 ± 0.05	0.62 ± 0.10*	3.86 ± 0.49	2.45 ± 0.37*	20.35 ± 2.86	13.85 ± 2.12*	19(63.33)	6(20.00)*
观察组	0.36 ± 0.07	0.75 ± 0.15*	3.89 ± 0.45	2.26 ± 0.34*	21.08 ± 2.74	12.68 ± 2.07*	20(66.67)	2(6.67)*
t/χ ² 值	0.637	3.950	0.247	2.071	1.030	2.163	0.073	1.298
P值	0.527	0.000	0.806	0.043	0.317	0.035	0.787	0.255

表6 两组患者肾功能指标与Alb水平比较($\bar{X} \pm s, n = 30$)

Tab. 6 Comparison of renal function indexes and Alb level between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

组别	尿红细胞计数($10^4/mL$)		SCr($\mu mol/L$)		BUN($mmol/L$)		24h尿蛋白定量(g)		Alb(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23.58 ± 3.72	7.25 ± 1.56*	190.25 ± 20.21	135.12 ± 10.52*	16.52 ± 2.21	4.68 ± 0.98*	5.21 ± 0.89	3.34 ± 0.40*	20.17 ± 3.21	32.55 ± 3.58*
观察组	23.25 ± 3.54	5.21 ± 1.11*	191.21 ± 20.25	125.28 ± 10.25*	16.48 ± 2.18	4.15 ± 0.88*	5.34 ± 0.74	2.02 ± 0.34*	20.28 ± 3.25	34.89 ± 3.87*
t值	0.352	5.836	0.184	3.669	0.071	2.204	0.011	3.984	0.132	2.431
P值	0.726	0.000	0.855	0.001	0.944	0.032	0.933	0.000	0.896	0.018

表7 两组患者SLEDAI评分与感染发生情况比较(n=30)

Tab. 7 Comparison of SLEDAI scores and incidence of infection between the two groups (n = 30)

组别	SLEDAI($\bar{X} \pm s, 分$)		感染 [例(%)]
	治疗前	治疗后	
对照组	12.58 ± 2.38	6.45 ± 1.21*	8(26.67)
观察组	12.52 ± 2.32	4.15 ± 1.01*	1(3.33)
t/χ ² 值	0.099	7.993	4.706
P值	0.922	0.000	0.030

3 讨论

狼疮性肾炎在SLE中较常发生,且病情较严重,患者主要死于原发病。在激素、细胞毒性免疫抑制剂广泛用于狼疮性肾炎的临床治疗后,预后明显改善,但感染发生也明显增加^[10],且因狼疮性肾炎住院患者多为病情较严重或疾病处于活动期,药物用量较大,患者的感染发生情况更严重,甚至危及患者的生命安全。因此,积极探索科学、有效的治疗方法对于控制疾病的发展和促进预后改善非常重要。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的SLEDAI评分、WBC、ESR、CRP、24h尿蛋白定量、尿红细胞计数、

SCr、BUN、感染发生率均显著低于对照组,补体C3和Alb水平及临床总有效率均显著高于对照组,表明在常规药物治疗基础上加用血府逐瘀口服液的临床疗效良好,可有效改善患者的肾功能,调节炎性因子与免疫因子的表达,降低感染发生率。狼疮性肾炎患者自身免疫系统异常,且多伴有低蛋白血症、酸碱平衡失调等,机体免疫功能减弱,如Alb及补体C3水平降低等^[11]。SLE属中医“阴阳毒”“温毒发斑”等范畴,中医认为该病是由于机体精气亏虚,火热之邪侵入,导致阴阳失衡,耗损津液,产生淤血,正虚与邪实为该病病机,其中肾虚为本,湿热毒邪、淤血为标,故针对此病肾阴亏虚、湿热蕴毒的病机特点,应以益肾而补虚扶正,活血化瘀、清热祛湿、透邪外出而攻邪毒之气为治疗原则。血府逐瘀汤中,当归活血、补血;赤芍活血散瘀;川芎活血行气、祛瘀;桃仁与红花活血化瘀;牛膝逐瘀通经、补肝肾,并能引血下行;柴胡疏肝解郁,并有升阳之效;桔梗宣肺;枳壳理气宽中,而气为血之帅,气行则血行;生地黄具有滋阴凉血、养阴生津功效,与当归配伍可养血润燥,祛瘀且不伤阴;甘草具有缓急止痛作用,调和诸药^[12-13]。诸药配伍,可发挥滋补肝肾、养阴生津、活血

表8 两组患者胸腺肽β4表达水平、活性E玫瑰花结形成细胞百分数、淋巴细胞计数、T细胞亚群比较($\bar{X} \pm s, n = 30$)

Tab. 8 Comparison of thymosin β4 expression level, percentage of active E rosette forming cells, lymphocyte count, and T cell subsets between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

组别	胸腺肽β4(mg/L)		活性E玫瑰花结形成细胞百分数(%)		淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)		CD ₄ ⁺ T细胞(%)		CD ₈ ⁺ T细胞(%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺		Th细胞百分率(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.25 ± 0.05	0.28 ± 0.07	45.87 ± 4.21	48.51 ± 5.92	0.71 ± 0.12	0.78 ± 0.16	32.19 ± 7.38	36.26 ± 7.63*	30.85 ± 4.92	28.41 ± 3.43*	1.03 ± 0.18	1.26 ± 0.22*	0.81 ± 0.12	0.65 ± 0.13*
观察组	0.26 ± 0.04	0.45 ± 0.12*	45.98 ± 4.54	60.58 ± 5.95*	0.74 ± 0.13	1.16 ± 0.24*	31.24 ± 6.42	42.95 ± 8.16*	30.51 ± 4.67	26.68 ± 3.05*	1.01 ± 0.16	1.59 ± 0.27*	0.82 ± 0.14	0.58 ± 0.10*
t值	0.855	6.702	0.097	7.876	0.929	7.216	0.532	3.280	0.275	2.064	0.455	5.190	0.297	2.338
P值	0.396	0.000	0.923	0.000	0.357	0.000	0.597	0.002	0.785	0.043	0.651	0.000	0.767	0.023

行气化痰、透邪托毒的功效,达到匡扶正气、祛邪的目的。现代药理学研究认为,血府逐瘀汤可通过抑制炎症因子和基质降解蛋白酶,改善由白细胞介素 1β 诱导的细胞炎症反应,改善微循环,促进肾血流量增加,恢复病变部位的血供,从而促进肾单位损伤的修复,提高临床疗效^[14]。同时,血府逐瘀口服液还可通过调节血管内皮生长因子等的表达,促进微血管生成,从而调节患者的免疫功能。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的胸腺肽 $\beta 4$ 水平、活性E玫瑰花结形成细胞百分数及淋巴细胞计数、 CD_4^+ T细胞、 CD_4^+ / CD_8^+ 均显著高于对照组,IgA和IgG水平、 CD_8^+ T细胞、Tfh细胞百分率均显著低于对照组,表明血府逐瘀口服液可提升胸腺肽 $\beta 4$ 水平、活性E玫瑰花结淋巴细胞数目,调节T细胞亚群,改善B细胞活性。狼疮性肾炎的发生、发展主要与T细胞免疫调节失衡相关,患者往往表现为 CD_4^+ T细胞、 CD_4^+ / CD_8^+ 下降,而 CD_8^+ T细胞升高,且淋巴细胞计数也会降低。有研究表明,SLE患者外周血Tfh细胞百分率升高,且与SLEDAI评分呈正相关,而与补体C3水平呈负相关^[15],这可能与SLE的发生、发展相关。狼疮性肾炎患者会出现免疫调节紊乱,B细胞异常活跃,表现为IgA和IgG等水平异常升高^[16]。因此,调节机体免疫功能,对减轻狼疮性肾炎病情有积极作用。

玫瑰花结试验是反映人与动物细胞免疫功能的重要体外检测方法,具有操作简单、快捷、准确性高等特点,是检验胸腺肽在药品标准中活性的主要方法。胸腺肽在胸腺细胞发育的整个过程中十分重要,胸腺肽 $\beta 4$ 对机体淋巴系统发育及维持免疫系统平衡有重要作用,可诱导和促进胸腺依赖性T淋巴细胞分化与成熟,提高总T细胞、 CD_4^+ T细胞、 CD_4^+ / CD_8^+ ^[17],并可协助干细胞分化为辅助性T细胞(Th)、抑制性T细胞及杀伤性T细胞等;可提升巨噬细胞的吞噬作用与抗原提呈能力,促进成熟淋巴细胞对抗原的反应增强^[18];能促进白细胞介素2(IL-2)生成^[19],增强其受体表达水平与受体亲和力,而IL-2作为参与免疫应答的重要炎症因子,在免疫效应中发挥重要的调节作用,能推动多种免疫细胞活化与增殖,进而促进机体免疫功能增强。胸腺肽 $\beta 4$ 具有双向免疫调节作用,可使过强或受抑制的免疫反应趋于正常,能抑制B细胞活性,促进 CD_4^+ T细胞提升等。本研究结果显示,胸腺肽 $\beta 4$ 水平与SLEDAI评分、WBC、ESR、CRP、24 h尿蛋白定量、尿红细胞计数、SCr、BUN、IgA、IgG、 CD_8^+ T细胞、Tfh细胞百分率均呈负相关,而与补体C3、Alb、活性E玫瑰花结形成细胞百分数、淋巴细胞计数、 CD_4^+ T细胞、 CD_4^+ / CD_8^+ 均呈正相关,提示胸腺肽 $\beta 4$ 水平变化可能会影响狼疮性肾炎患者病情恢复及机体免疫水平。因此,通过上调胸腺

肽 $\beta 4$ 的合成,有助于调节狼疮性肾炎患者机体的免疫功能,从而控制病情,改善症状,促进患者恢复。李丽等^[20]的研究结果表明,在常规治疗基础上,联合应用胸腺肽能显著提高生殖器疱疹患者的 CD_4^+ T细胞水平和 CD_4^+ / CD_8^+ ,降低 CD_8^+ T细胞水平,本研究结果与其一致。有研究表明,当归多糖能提高环磷酰胺诱导的免疫低下模型小鼠的细胞免疫功能,川牛膝水提物能明显改善此类小鼠脾脏T淋巴细胞亚群中的 CD_3^+ T细胞、 CD_4^+ T细胞、 CD_4^+ / CD_8^+ 等水平^[21-22]。血府逐瘀口服液通过中医活血祛瘀养血、疏肝行气和血,能改善肝郁血瘀、肾阴不足的征象,上调胸腺肽 $\beta 4$ 的合成,进而改善狼疮性肾炎患者的免疫水平。本研究结果还显示,两组患者治疗期间不良反应发生率相当,表明在常规治疗基础上加用血府逐瘀口服液治疗狼疮性肾炎不会明显增加不良反应,安全性较好。

综上所述,血府逐瘀口服液治疗狼疮性肾炎的临床疗效良好,可提升患者机体的免疫水平,改善肾功能,减少感染的发生,促进病情恢复,其作用机制可能与血府逐瘀口服液能促进胸腺肽 $\beta 4$ 的合成相关。

参考文献

- [1] 傅中伟. 用吗替麦考酚酯治疗增殖性狼疮性肾炎的效果及对患者感染发生率影响分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019,24(S1):82.
- [2] 田春颖,黄洋,孙璇,等. 泼尼松联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性系统评价与meta分析[J]. 中国现代应用药学,2021,38(1):75-81.
- [3] 樊志伟,随涛,谢克难,等. 血府逐瘀汤经直肠滴注对胸外伤并发ARDS患者血清VEGF、炎症因子水平的影响及临床疗效研究[J]. 四川中医,2020,38(12):183-186.
- [4] 贺忠宁,陈鸿,杜霞,等. 基于中医药整合药理学研究平台分析血府逐瘀汤治疗胰腺癌血瘀证的潜在活性成分及其作用机制[J]. 上海中医药杂志,2021,55(6):5-14.
- [5] 刘志红. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019,99(44):3441-3455.
- [6] ROMERO-DIAZ J,ISENBERG D,RAMSEY-GOLDMAN R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index (SDI)[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2011,11(11): 37-46.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:111-156.
- [8] 魏磊,刘翠华,刘平,等. 扶正化痰法治疗儿童狼疮性肾炎24例[J]. 安徽医药,2021,25(5):1048-1052.